

K. Walber

Düsseldorf 1980

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf

und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und
Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor : Professor Dr. med. Hans - Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leiter : Professor Dr. med. Werner Hilscher

W i r k u n g v o n C a d m i u m
a u f d i e
E m b r y o n a l e n t w i c k l u n g
v o n
W i s t a r - R a t t e n

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

K l a u s W a l b e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. :

Prof. Dr. med. Reinauer

Referent

gez. :

Prof. Dr. med. Hilscher

Korreferent

gez. :

Prof. Dr. med. Rosenbauer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548220_0025

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
Material und Methodik.....	5
Resultate.....	9
Diskussion.....	15
Zusammenfassung.....	24
Literatur.....	27
Anhang.....	29
(Figuren und Tabellen)	

E i n l e i t u n g

Die Entwicklung des Säugetier- und Menschenkeimlings läßt sich in drei große Etappen gliedern (Fig. 1) :

1. die Blastogenese ,
2. die Embryogenese ,
3. die Fetogenese .

Schädigungen der Frucht in einer dieser drei Etappen werden als Blastopathien, Embryopathien und Fetopathien bezeichnet (Fig. 1). Blastopathien, Embryopathien und Fetopathien können vollständig ausheilen, zu Mißbildungen oder entzündlichen Veränderungen führen oder den Tod verursachen.

Schädigungen während der Blastogenese - bei der Ratte etwa der Entwicklungsabschnitt zwischen dem 1. und dem 7. Trächtigkeitstag (Fig. 1) - werden häufig vollständig ausgeglichen oder führen zum Tode. Auch die Entstehung von Doppelmißbildungen fällt in diese Etappe.

Schädigungen während der Embryogenese - bei der Ratte ungefähr der Entwicklungsabschnitt zwischen dem 8. und dem 14. Trächtigkeitstag (Fig. 1) - führen sehr häufig zu Mißbildungen.

Schädigungen während der Fetogenese - bei der Ratte ungefähr der Entwicklungsabschnitt zwischen dem 15. und dem 22. Trächtigkeitstag (Fig. 1) - werden meist ohne zurückbleibende Veränderungen ausgeglichen, führen aber mitunter ebenfalls zu Mißbildungen oder zu entzündlichen

Veränderungen eines oder mehrerer Organe.

Die vorliegende Pilotstudie beschäftigt sich mit der Schädigung des Rattenkeimlings nach einmaliger i.p. Injektion trächtiger Muttertiere mit verschiedenen hohen Dosen von Cadmiumchlorid während der Trächtigkeitstage 7 bis 21, also während der Embryo- und Fetogenese. Die Untersuchungen gliedern sich in einen Langzeitversuch, einen Kurzzeitversuch und in einen Markierungsversuch. In der Literatur wird angegeben, daß Cadmium, welches trächtigen Ratten und Mäusen verabfolgt worden war, Placentarnekrosen verursachte und zum Tod der Früchte führte (Chiquoine, 1965 . Ferm, 1968 . Parizek, 1965). Doch sollen nicht alle Ratten reagieren (Maekawa, 1965). Injiziert man Goldhamstern Cadmium am 8. Trächtigkeitstag intravenös, so entstehen ausgedehnte Mißbildungen des Gesichtsschädels (Ferm 1968). Unter anderem treten Spaltbildungen im Lippen- und Gaumenbereich auf (Fig. 2). Einen möglichen Hinweis auf die schädigende Wirkung von Cadmium auf die Pränatalentwicklung geben vielleicht die Untersuchungen von Kency und Sutherland (Maekawa und Hosoyama 1965), die im Urin von chronisch mit Cadmium exponierten Industriearbeitern sogenanntes "Minialbumin" fanden. Dieses "Minialbumin" enthält im Vergleich zu normalem Serumalbumin viel zu geringe Mengen an Lysin und Cystin. Möglicherweise stehen diese gravierenden Veränderungen in der Proteinstruktur nach Cadmiumaufnahme mit der teratogenen Wirkung dieses Schwermetalls in Zusammen-

hang. Schließlich soll noch auf die 1973 veröffentlichte Arbeit " An experimental study on teratogenic effect of cadmium " von Ishizu et al. eingegangen werden. Die Autoren verabfolgten weiblichen Mäusen am 7. Trächtigkeitstag eine einmalige subcutane Injektion von Cadmiumchlorid. Die Dosen betrugen 5 mg/kg (Gruppe A), 2,5 mg/kg (Gruppe B), 0,63 mg/kg (Gruppe C) und 0,33 mg/kg Körpergewicht (Gruppe D); der Kontrollgruppe wurde statt Cadmiumchlorid physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die Gruppen bestanden aus je 20 Mäusen (Tabelle 1). Am 18. Trächtigkeitstag wurden die Muttertiere getötet und folgende Untersuchungskriterien protokollarisch festgehalten : 1. Lage im Uterus, 2. Geschlecht, 3. Anzahl der mazerierten Feten, Rückbildung der Plazenta und Nidationsstelle (Einnistungsstelle der Keimlinge in der Uterusschleimhaut), 4. äußere Fehl- bzw. Mißbildungen (Kopfbereich mit Gesicht und Mundhöhle, Rückenbereich, vorderer Körperbereich, Schwanz, Gliedmaßen und Zehen), 5. Skelettmißbildungen. Um die Skelettmißbildungen zu erfassen, wurden die Feten mit Alizarin gefärbt. Aborte bzw. das Fehlen von Feten wurden bei acht von zwanzig Tieren der Gruppe A beobachtet, bei zwei der Muttertiere aus Gruppe B, bei drei der zwanzig Muttertiere der Gruppe C und bei zwei der Muttertiere der Gruppe D. Bei den zwanzig Muttertieren der Kontrollgruppe wurden keine Aborte oder fehlende Früchte be-

hang. Schließlich soll noch auf die 1973 veröffentlichte Arbeit " An experimental study on teratogenic effect of cadmium " von Ishizu et al. eingegangen werden. Die Autoren verabfolgten weiblichen Mäusen am 7. Trächtigkeitstag eine einmalige subcutane Injektion von Cadmiumchlorid. Die Dosen betrugen 5 mg/kg (Gruppe A), 2,5 mg/kg (Gruppe B), 0,63 mg/kg (Gruppe C) und 0,33 mg/kg Körpergewicht (Gruppe D); der Kontrollgruppe wurde statt Cadmiumchlorid physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die Gruppen bestanden aus je 20 Mäusen (Tabelle 1). Am 18. Trächtigkeitstag wurden die Muttertiere getötet und folgende Untersuchungskriterien protokollarisch festgehalten : 1. Lage im Uterus, 2. Geschlecht, 3. Anzahl der mazerierten Feten, Rückbildung der Plazenta und Nidationsstelle (Einnistungsstelle der Keimlinge in der Uterusschleimhaut), 4. äußere Fehl- bzw. Mißbildungen (Kopfbereich mit Gesicht und Mundhöhle, Rückenbereich, vorderer Körperbereich, Schwanz, Gliedmaßen und Zehen), 5. Skelettmißbildungen. Um die Skelettmißbildungen zu erfassen, wurden die Feten mit Alizarin gefärbt. Aborte bzw. das Fehlen von Feten wurden bei acht von zwanzig Tieren der Gruppe A beobachtet, bei zwei der Muttertiere aus Gruppe B, bei drei der zwanzig Muttertiere der Gruppe C und bei zwei der Muttertiere der Gruppe D. Bei den zwanzig Muttertieren der Kontrollgruppe wurden keine Aborte oder fehlende Früchte be-

obachtet. Als trüchtige Muttertiere wurden nur diejenigen Mäuse angesehen, die nachweislich gedeckt worden waren und der Tragzeit entsprechend an Gewicht zugenommen hatten. Die weiteren Befunde sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die angegebenen Werte lassen erkennen, daß erstens die Anzahl der Mißbildungen umso größer war, je höher die den Muttertieren verabreichten Dosen waren und zweitens Mißbildungen dann auftraten, wenn die den Muttertieren verabfolgten Dosen mehr als 0,63 mg/kg Körpergewicht betrugen. Wirbelspalten, Fehlen des Schwanzes und Vaginalatresie wurden nur bei den Feten der Gruppe A gefunden. Im Gegensatz zu den Befunden beim Goldhamster (Ferm, Carpenter, 1968) war die Anzahl der Gaumenspalten außerordentlich gering: Nur bei einem der insgesamt 205 Feten der Gruppe B wurde eine Gaumenspalte beobachtet.

M a t e r i a l u n d M e t o d i k

Die Auswertung erfolgte an 618 Embryonen und Feten von insgesamt 71 Muttertieren eines selbst gezogenen Stammes (Wistar - WU - Duhr).

I. Der Kurzzeitversuch umfaßt insgesamt

- 1.) die Kontrollgruppe, bestehend aus 77 Embryonen von 7 Würfen, die an den Trächtigkeitstagen 8 - 14 getötet wurden. Die von der Aorta abdominalis aus (Trächtigkeitstage 8 - 12) bzw. nach Extirpation aus dem Uterus (Trächtigkeitstage 13 und 14) in Bouinscher Lösung fixierten Embryonen wurden zusammen mit dem Uterus bzw. isoliert in Paraplast eingebettet, in Serie geschnitten und nach der Färbung mit Hämalaun-Eosin histologisch untersucht.
- 2.) die Versuchsgruppe A, bestehend aus 134 Embryonen von 14 Würfen, deren Muttertiere an den Trächtigkeitstagen 7 - 21 i.p. 2,5 mg CdCl_2/kg erhalten hatten und 24 Std. danach getötet wurden. Die Bearbeitung der Embryonen der Trächtigkeitstage 8 - 14 erfolgte in der gleichen Weise wie bei der Kontrollgruppe (Ziffer 1). Die Feten vom 15. - 21. Trächtigkeits-

tag wurden makroskopisch daraufhin untersucht, ob sie lebend oder abgestorben waren und erkennbare Mißbildungen aufwiesen.

- 3.) die Versuchsgruppe B, bestehend aus 128 Embryonen von 14 Würfen, deren Muttertiere an den Trächtigkeitstagen 7 - 21 i.p. 5,0 mg CdCl_2/kg erhalten hatten und 24 Std. danach getötet wurden. Die Bearbeitung der Embryonen erfolgten in der gleichen Weise wie bei denen der Versuchsgruppe A.

II. Der Langzeitversuch umfaßt insgesamt

- 1.) die Kontrollgruppe, bestehend aus 21 Feten von zwei Würfen, die am 22. Fetaltag untersucht wurden.
- 2.) die Versuchsgruppe, bestehend aus 221 Feten von 24 Würfen, deren Muttertiere an den Trächtigkeitstagen 7 - 21 i.p. 2,5 mg CdCl_2/kg erhalten hatten und am 22. Fetaltag getötet wurden.

Nach Extirpation des graviden Uterus in toto wurden Feten und Placenta herauspräpariert und auf ihren Zustand untersucht. Im Anschluß daran wurden die Placenta vom Feten getrennt und zur Fixierung in Bouinsche Lösung gegeben. Die Früchte selbst wurden auf Körpergröße (Scheitel - Steißlänge), Durchmesser des Augapfels und Körpergewicht gemessen. Danach wurden die Feten abgehäutet und vom Abdomen aus eröffnet. Dabei wurden Nieren und Gonaden entnommen und in

Bouinscher Lösung fixiert. Daran schloß sich eine Totalextirpation sämtlicher innerer Organe an. Die Skelette wurden ca. eine Woche lang luftgetrocknet und anschließend für 24. Std. in eine 0,1 normale Kaliumhydroxydlösung gegeben. Danach wurden sie für ca. 15 - 20 Minuten in einer 0,05 % Alizarinlösung, die mit einer 0,1 n KOH - Lösung angesetzt worden war, gefärbt. Die Entwässerung erfolgte über eine aufsteigende Alkoholreihe (50 %iger, 70 %iger und 96 %iger Alkohol, Verweildauer jeweils 24 Std.). Einen Tag nach Einbringen der Feten in Benzylalkohol konnte das Skelettsystem makroskopisch und unter dem Auflichtmikroskop untersucht werden.

III. Die autoradiographischen Untersuchungen fanden statt an

- 1.) einer Kontrollgruppe, bestehend aus zwei Embryonen von einem Wurf mit 11 Früchten, die am 10. Trächtigkeitstag eine Std. nach i.p. Injektion der Muttertiere mit ^3H -Thymidin (Methyl-H-3; Radiochemical Amsterdam, Buckinghamshire, England; spez. Aktivität 5,0 c/m Mol) von der Aorta aus mit Bouinscher Lösung fixiert wurden.
- 2.) einer Versuchsgruppe, bestehend aus je zwei Embryonen von 6 Würfen mit insgesamt 60 Früchten, deren Muttertiere 7 Std. vor der Tötung am 10. Trächtigkeitstag 10,0 mg, 5,0 mg, 2,50 mg, 1,25 mg und 0,63 mg CdCl_2/kg erhalten hatten und eine Std. vor der Tötung ^3H -Thymidin i.p. verabfolgt bekamen.

Die Embryonen beider Versuchsgruppen wurden zusammen mit den umgebenden Uterusabschnitten in Paraplast eingebettet und in Serie geschnitten.

Die Herstellung der Autoradiogramme erfolgte mit Stripping Film AR 10, Kodak, London, ihre Entwicklung und Fixierung nach 3 Wochen Expositionsdauer.

R e s u l t a t e

Langzeitversuch

Den trächtigen Ratten war CdCl_2 in der Konzentration von 2,5 mg/kg Körpergewicht als einmalige Dosis an den Trächtigkeitstagen 7 bis 21 injiziert worden.

Die Gewichte der Feten waren bis auf wenige Ausnahmen signifikant niedriger als die der Kontrollen (Fig. 3). Deutliche Fehlbildungen traten nach Injektion von CdCl_2 an den Trächtigkeitstagen 7 - 14 auf (Tabelle 2). Die Anomalien betrafen :

- 1.) den knöchernen Schädel in Form von
 - a.) klaffenden Fontanellen,
 - b.) Dickenabnahme der Kalotte;
- 2.) das Skelett (Fig. 4 und 5) in Form von
 - a.) Rippenanomalien
(rudimentäre und miteinander verwachsene Rippen, fehlende Verbindungen der Rippen zu den Wirbelkörpern, Anomalien an der Ansatzstelle zum Sternum),
 - b.) Mißbildungen der Wirbelsäule
(Hypoplasie der Wirbelkörper und Verwachsungen im unteren Thorakalbereich),
 - c.) Veränderungen des Sternums
(hypoplastische und fehlende Sternal-knochenkerne);

3.) die Augen in Form von

a.) Mikrophthalmie

b.) Anophthalmie.

Keine Fehlbildungen traten nach Injektion von CdCl_2 an den Trächtigkeitstagen 15 bis 21 auf.

Jedoch war eine deutliche Zunahme des intrauterinen Fruchtodes vom 14. Trächtigkeitstage an festzustellen (Tabelle 3) .

Kurzzeitversuch

1.) Gabe von 5,0 mg CdCl_2 /kg Ratte

Um die Schädigungsorte möglichst deutlich hervorzuheben, erhielten die Muttertiere 24 Std. vor der Tötung eine Einmalige i.p. Gabe von 5,0 mg CdCl_2 /kg Ratte und zwar

a.) im Präsomitenstadium am Trächtigkeitstag 9,

b.) im Somitenstadium am Trächtigkeitstag 11.

Nach Injektion am Tag 9 p.c. wurden unterschiedliche Schweregrade der Schädigung bei den verschiedenen Embryonen festgestellt. Bei der am wenigsten geschädigten Frucht waren vereinzelt Nekrosen im Bereich des Neuroektoderms und Mesoderms zu finden, die allerdings nur auf wenigen Serienschnitten zu erkennen waren (Fig. 6) , während bei der am stärksten geschädigten Frucht auch das Entoderm deutlich nekrotisch war (Fig. 7 u. 8). Nach Applikation

am Tag 11 p.c. fanden sich zahlreiche Nekrosen im Neuralrohr und zwar sowohl im Bereich des Rückenmarkes (Fig. 9) als auch im Bereich der Gehirnanlage mit den Augenbläschen (Fig. 10) und im Bereich der Somiten (Fig. 11). Hier sind die Nekrosen in dem aufgelockerten Teil der Somiten konzentriert. Offensichtlich handelt es sich dabei um Anteile des Sklerotoms, die aus dem Somitenverband abwandern, um unter normalen Bedingungen das Rumpfskelett zu bilden.

2.) Gabe von 2,5 mg CdCl₂/kg Ratte

Nach i.p. Injektion von 2,5 mg CdCl₂/kg am Tag 7 p.c., wurden im Bereich des Embryoblasten einige Nekrosen gefunden, in deren unmittelbarer Nachbarschaft jedoch noch Mitosen stattfanden.

Die Schädigung nach Injektion am Tag 8 p.c. war gering. Nach Applikation von CdCl₂ am Tag 9 p.c. waren sowohl der Trophoblast als auch der Embryoblast, vor allem das Neuroektoderm und das Mesoderm geschädigt.

Nach i.p. Gabe am Tag 10 p.c. wurden nur drei Früchte gefunden, von denen eine retardiert war und aus dem Trophoblasten mit seinen Riesenzellen, dem Entoderm und der daran anschließenden Ekto-
placentarhöhle sowie dem leicht ovalen, ungegliederten Embryoblasten bestand. Die beiden anderen Früchte

waren zugrunde gegangen und die umgebende Decidua war völlig nekrotisch.

Nach Applikation von CdCl_2 am Tag 11 p.c. fanden sich nur zugrunde gegangene Früchte mit ausgedehnten Nekrosen der umgebenden Decidua.

Die Untersuchungen nach Injektion von CdCl_2 am Tag 12 p.c. ergaben Nekrosen im Bereich der Rückenmarks- und Gehirnanlage und im Bereich der Somiten.

Autoradiographischer Versuch

Den trächtigen Ratten war CdCl_2 am Tag 10 p.c. in Form einer einmaligen Gabe in Höhe von 10,0 mg , 5,0 mg , 2,5 mg , 1,25 mg und 0,63 mg/kg Ratte sieben Std. vor der Tötung verabfolgt worden. Eine Std. vor der Tötung wurde ihnen ^3H - Thymidin i.p. appliziert. Über den Kernen von jeweils 1.000 embryonalen Zellen pro " ungegliedertem " Mesenchym und Neuroektoderm wurde die Silberkornzahl bestimmt. Kerne mit drei und mehr Silberkörnern wurden als markiert angesehen. Auf diese Weise konnte der Markierungsindex angegeben werden, der die Anzahl der DNA - synthetisierenden Zellen pro 1.000 Zellen wiedergibt.

" Ungegliedertes " Mesenchym * : Die Ergebnisse der autoradiographischen Untersuchungen des " ungegliederten " Mesenchyms sind in den Figuren 12 und 13 wiedergegeben.

* Als " ungegliedertes " Mesenchym wurde das nicht in den Somiten, Somitenstielen und den Seitenplatten liegende " lockere " Mesenchym bezeichnet.

Wie aus Fig. 12 hervorgeht, fanden sich in der Kontrollgruppe 751 markierte Zellkerne pro 1.000, d.h. 75,1 % der Kerne waren z.Ztp. der Markierung in der DNA - Synthese. Nach i.p. Injektion des Muttertieres mit 0,63 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht, betrug der Markierungsindex 65,6 %, nach Gabe von 1,25 mg CdCl_2 62,4 %, nach Gabe von 2,5 mg CdCl_2 43,0 % und nach Gabe von 5,0 mg CdCl_2 12,5 %. Der Markierungsindex nahm also mit steigender Dosis ab. Nach Gabe von 10,0 mg CdCl_2 kam das Muttertier bereits vier Std. nach der i.p. Injektion ad exitum, so daß eine Gabe von ^3H - Thymidin und eine quantitative autoradiographische Auswertung nicht vorgenommen werden konnte.

Neben diesen Unterschieden im Markierungsindex, fanden sich auch Unterschiede in der Silberkornzahl pro Kern. Je höher die den Muttertieren applizierte Dosis war, umso niedriger war die Silberkornzahl pro Kern (Fig. 13).

Neuroektoderm : Die Ergebnisse der autoradiographischen Untersuchungen des Neuralrohres sind in den Figuren 14 und 15 wiedergegeben.

Wie aus Fig. 14 hervorgeht, fanden sich bei der aus zwei Embryonen bestehenden Kontrollgruppe 745 bzw. 810 markierte Zellkerne pro 1.000 Zellen, d.h. der Markierungsindex lag bei 74,5 % bzw. 81,0 %. Nach i.p. Injektion des Muttertieres mit 0,63 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht, betrug der Markierungsindex bei zwei untersuchten Embryonen

einmal 76,9 % und einmal 86,8 %. Nach Gabe von 1,25 mg CdCl_2/Kg lag der Markierungsindex von zwei untersuchten Embryonen bei 80,3 % bzw. bei 85,8 %. Nach Gabe von 2,5 mg CdCl_2/Kg lag der Markierungsindex bei einer untersuchten Frucht bei 40,8 % und nach Gabe von 5,0 mg CdCl_2/Kg betrug der Index bei einer untersuchten Frucht nur noch 9,9 %. Der Markierungsindex hatte also bis zur Dosis von 1,25 mg CdCl_2/Kg eine ganz leicht steigende Tendenz, während er von einer Dosis von 2,5 mg CdCl_2/Kg ab signifikant kleiner wurde.

Neben diesen Unterschieden im Markierungsindex fanden sich nach i.p. Injektion von 2,5 mg und 5,0 mg CdCl_2/Kg deutliche Unterschiede in der Silberkornzahl pro Kern im Vergleich zu den " Kontrollembryonen " und den Embryonen, deren Muttertiere 0,63 mg und 1,25 mg CdCl_2/Kg erhalten hatten (Fig. 15).

D i s k u s s i o n

Die Langzeitversuche (Tab. 2) , die das Ziel hatten, Mißbildungen nach CdCl_2 - Einwirkung aufzudecken, ergaben mehrere Hinweise : Im Einklang mit Angaben in der Literatur, wonach Mißbildungen am häufigsten durch Noxen hervorgerufen werden, wenn sie während der Embryogenese einwirken (Fig. 1, 16), fanden sich nach einmaliger i.p. Injektion der Muttertiere an den Trächtigkeitstagen 7 - 13 zahlreiche Mißbildungen : Von insgesamt 64 lebenden Feten, deren Muttertiere 7 - 13 Tage post conceptionem $2,5 \text{ mg CdCl}_2/\text{Kg}$ Körpergewicht erhalten hatten, wiesen 53 Früchte Mißbildungen auf.

Ebenfalls im Einklang mit den Angaben in der Literatur, wonach Noxen, die während der Fetogenese einwirken, im allgemeinen keine Mißbildungen zur Folge haben, traten nach einmaliger i.p. Injektion der Muttertiere an den Tagen 14 - 21 post conceptionem nur wenige Mißbildungen auf : Von 59 lebenden Feten, deren Muttertiere an den Trächtigkeitstagen 14 - 21 $2,5 \text{ mg CdCl}_2/\text{Kg}$ Körpergewicht erhalten hatten, wiesen nur 7 Mißbildungen auf; die Feten stammten **allerdings** alle von einem Muttertier, das am 14. Trächtigkeitstag injiziert worden war. Dafür aber war die Rate der abgestorbenen Früchte - nämlich 101 von 160 - wesentlich höher als nach Injektion der trächtigen Muttertiere an den Tagen 7 - 13 post conceptionem, bei denen nur eine von 65 Früchten abstarb (Tab. 3). Als Ursache für die aufgetretenen Mißbildungen bzw. den

eingetretenen Tod der Früchte können folgende Ursachen diskutiert werden:

- (1) Störungen des Stoffwechsels der Muttertiere
- (2) Schädigungen der Placenta
- (3) Direkte Schädigungen der Früchte

Daß eventuell indirekte Schädigungen der Früchte durch Störungen des Stoffwechsels der Muttertiere und durch Schädigungen der Placenta hervorgerufen werden könnten, lassen die Untersuchungen von Ishizu et al. (1973) vermuten: Zur Erfassung des in den Organen abgelagerten Cadmiums wurde ein atomares Absorptionsspektrophotometer verwandt; man stellte fest, daß bei den trächtigen Versuchstieren der Cadmiumgehalt der Leber 800 mal, der der Nieren 450 mal und derjenige der Placenten der Versuchsfeten 10 mal höher lag als jener in den entsprechenden Organen der trächtigen Kontrolltiere und der Kontrollfeten. Dagegen konnte in den Versuchsfeten selbst kein meßbarer Cadmiumgehalt nachgewiesen werden. Bezogen auf die Versuchsfeten und deren Placenten sagen diese Befunde aus, daß sich gegen Ende der Trächtigkeit das Cadmium hauptsächlich in der Placenta befindet und nicht zum Feten gelangt. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Angaben von Berlin et Ullberg (1963).

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen über die Placentarpassage von Cadmium während des kritischen Entwicklungsabschnitts der Feten, zu dem sind diese

Untersuchungen widersprüchlich (Ferm 1972). So wird beschrieben, daß bei Mäusen Cadmium die Placentarschranke nicht passiert (Berlin et Ullberg 1963). Beim Goldhamster hingegen wurde von Ferm et al. (1969) beobachtet, daß Cadmium die Placentarschranke während der kritischen Phase - das ist nach Ferm (1972) der Beginn der Organogenese - passiert. Eine gleichzeitige Gabe von Zink verhindert die Passage von Cadmium durch die Placenta nicht. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß bei beiden Versuchstierarten eine dreischichtige Placentarschranke vorliegt und das gleiche Radioisotop benutzt wurde. In einem eigenen Vorversuch erhielten trächtige Ratten an den Tagen 14, 15 und 16 post conceptionem eine einmalige i.p. Injektion von 5,0 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht : 28 % der Muttertiere waren innerhalb 24 Std. nach der Injektion gestorben. Die Feten und Placenten dieser Tiere waren nicht ausgewertet worden. Bei der Öffnung der restlichen überlebenden Muttertiere hatten sich 24 Std. nach Versuchsbeginn leicht gerötete Dünndarmschlingen, ein blau - violett verfärbter Uterus, ein bernsteinfarbenes Exsudat im Abdomen, stellenweise gerötete Lungen und dunkelrot verfärbte Vorhöfe des Herzens gefunden. 100 % der Feten waren abgestorben. Die Placenten der abgestorbenen Feten hatten ausgedehnte Nekrosen vor allem im Bereich der Pars labyrinthica gezeigt. In den Fällen, in denen die Placenta nicht vollständig nekrotisch (oder autolytisch) verändert war,

waren häufig die großkernigen, in die Decidua graviditatis eingedrungenen Abschnitte des Syncytiotrophoblasten weitgehend intakt geblieben. Das traf in gleichem Maße auch für die Chorionplatte zu. Bei mittelschwerer und leichterer Schädigung der Placenta hatten die Gefäße der Chorionplatte sowie der größeren und kleineren Gefäße nekrotische Normoblasten und andere nicht identifizierbare nekrotische Zellen enthalten. Das hatte darauf hingedeutet, daß der Tod des Feten das Primäre und die Nekrose (oder Autolyse) der Placenta das Sekundäre ist. Doch wird dieser Frage noch weiter nachgegangen werden. Auch die Placenten von Feten, deren Muttertiere eine einmalige Gabe von 2,5 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht erhalten hatten, wiesen mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen auf.

Die Kurzzeitversuche sollten darüber Aufschluß geben, ob die durch die CdCl_2 - Gabe verursachten Mißbildungen auf Schädigungen definierter Zellverbände zurückgeführt werden können. Nach den o.g. Ausführungen mußte dabei offen gelassen werden, ob solche Schädigungen als Folge einer indirekten Wirkung (durch Störungen des Stoffwechsels der Muttertiere bzw. Alteration der Placenta) oder einer direkten Wirkung (auf die embryonalen Zellen) aufzufassen sind.

Die nach CdCl_2 - Gabe am 11. Trächtigkeitstag auftretenden Anomalien der Augen der Feten des Langzeitversuches (Mikrophthalmie und Anophthalmie) lassen sich durch die zahlreichen Zellnekrosen im Bereich der Augenbläschen bei den Embryonen des Kurzzeitversuches erklären (Fig. 10). Eine Prädilektionsstelle für das Auftreten

der Zellnekrosen konnte indessen nicht gefunden werden. Die Zellnekrosen erstreckten sich auf alle Bereiche der Augenbläschen. Nicht möglich ist es dagegen, eine Korrelation zwischen auftretenden Zellnekrosen und Augenanomalien nach CdCl_2 - Gabe am 9. Trächtigkeitstag herzustellen. Am 9. Trächtigkeits- bzw. Embryonaltag ist zwar das zukünftige Neuroektoderm durch seine dunkle Färbung deutlich zu erkennen, es ist aber noch kein Neuralrohr ausgebildet.

Die nach CdCl_2 - Gabe am 10. Trächtigkeitstag auftretenden Anomalien im Bereich der Wirbelsäule können mit den an den Somiten auftretenden Zellnekrosen in Verbindung gebracht werden. Wie die Untersuchungen 12 Tage alter Embryonen, deren Muttertiere am 11. Trächtigkeitstag CdCl_2 erhalten hatten, ergaben, werden die hauptsächlich im Zentrum der Somiten befindlichen und im Ausschwärmen begriffenen Zellen betroffen, die dem Sclerotom angehören. Die ersten Somiten treten bei 9 und 10 Tage alten Rattenembryonen auf, so daß von diesem Zeitpunkt an Korrelationen zwischen Zellschäden im Bereich der Somiten und Wirbelsäulen anomalies wahrscheinlich gemacht werden können. Schwierig, wenn nicht unmöglich ist es, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den nach CdCl_2 - Gabe an den Trächtigkeitstagen 7 bis 13 bzw. 11 bis 13 auftretenden Anomalien der Rippen bzw. des Sternums und Zellnekrosen des Mesoderms und Mesenchyms zu beweisen. Wie in der Literatur ausgeführt wird (Milaire 1974), sollen nicht nur das Achsenskelett aus dem Sklerotom entstehen, sondern auch die Rippen. Die Anomalien der Rippen nach Einwirkung

von CdCl_2 zu einem Zeitpunkt, der vor der Entstehung der Somiten liegt, läßt zwei Erklärungsmöglichkeiten zu :

1. Könnte sich das Material für die Rippen vom sogenannten " extraembryonalen " Mesoderm ableiten, das später in den Embryoblasten mit einbezogen wird, 2. Kämen in Determination begriffene präsumptive Bezirke im Bereich des " primären " Ektoderms als Ausgangsmaterial infrage. Zumindest weisen die vorliegenden Befunde auf eine sehr frühe Determination des " Rippenmaterials " hin. Interessant ist ferner, daß die Entstehung von Rippenanomalien innerhalb eines sehr großen Zeitabschnitts (7. bis 13. Trächtigkeitstag, das entspricht etwa einem Drittel der Trächtigkeitsdauer!) erfolgen kann. Die gefundenen Anomalien im Bereich des Sternum lassen sich ohne weiteres dadurch erklären, daß das Sternum aus den paarigen Sternalleisten entsteht, die ihrerseits von den Rippenanlagen gebildet werden.

Ungeklärt muß auch die Frage nach einer Beeinträchtigung des entstehenden ZNS durch die CdCl_2 - Gabe bleiben. Die ausgedehnten Zellnekrosen im Bereich des Neuralrohres bzw. der Hirn- und Rückenmarksanlage legen den Schluß auf eine bleibende, irreparable Schädigung nahe. Da jedoch bei den vorliegenden Untersuchungen das Kopfskelett und die Wirbelsäule intakt bleiben mußten, konnte das ZNS bei den Feten des Langzeitversuches nicht befundet werden.

Um sichere Aussagen über eine Dosisabhängigkeit der eingetretenen Schäden der Rattenkeimlinge nach i.p. Gabe von CdCl_2 zu erhalten, wären große Versuchsgruppen pro Dosis und Termin erforderlich, also Versuche, wie sie Ishizu et al. 1973 bei Mäusen am 7. Trächtigkeitstag durchgeführt haben (Tabelle 1). Allerdings sagen diese Versuche nichts

über den Schädigungsmodus aus. Die unterschiedlich starken Schäden der Früchte aus verschiedenen Würfen nach gleich hoher CdCl_2 Applikation läßt sich nicht durch eine an den verschiedenen Trächtigkeitstagen unterschiedlich stark ausgeprägte Sensibilität erklären, sondern dürfte Ausdruck biologischer Schwankungen und anderer z.Zt. noch nicht überschaubarer Faktoren sein. Für diese Deutung sprechen u.a. die Angaben in Tabelle 2, aus denen hervorgeht, daß die Feten der Versuchsserie 2, die am 10. und 12. Tag der Trächtigkeit der Einwirkung von Cadmiumchlorid ausgesetzt waren, die meisten Schäden aufwiesen, während die histologischen Untersuchungen der entsprechenden Früchte aus Versuchsserie 3 keine nennenswerten Schäden ergaben. Dafür sprechen auch die Letalitätsangaben in Tabelle 3, welche zeigen, daß die einzelnen Würfe zum gleichen Zeitpunkt ganz unterschiedlich stark auf die i.p. Injektion der Muttertiere durch eine gleich hohe CdCl_2 - Dosis reagieren können.

Wie die autoradiographischen Untersuchungen ergeben haben, wurde ^3H - Thymidin, das die Muttertiere am 10. Trächtigkeitstag verabfolgt bekamen, in den größten Teil der Keimlingszellen eingebaut. So fanden sich im intraembryonalen Mesenchym und in der Wand des Neuralrohres über 75 % markierte Zellen, das bedeutet, daß zum Zeitpunkt der Injektion über 3/4 der Keimlingszellen DNA (Desoxyribonukleinsäure) synthetisierten bzw. sich in der S - Phase (Synthesephase) befanden. Inzwischen haben weitere autoradiographische Untersuchungen der Arbeitsgruppe " Zellkinetik nach Einwirkung von Schwermetallsalzen " des Instituts

zeigen können, daß der Prozentsatz DNA synthetisierender embryonaler Zellen an den Tagen 7, 8, 9 und 11 p.c. ebenfalls außerordentlich hoch liegt. Vor allem die Proliferationsaktivität des Ektoderms bzw. Neuroektoderms und des Mesoderms ist außerordentlich hoch. In Ergänzung zu diesen Befunden stehen Angaben in der Literatur, wonach Mäusekeimlinge nach der Implantation, vor allem aber zu Beginn und während der Gastrulation eine sehr starke Proliferation zeigen. Wurden vor der Gastrulation an den Tagen 5,5 und 6,5 p.c. durchschnittlich 89 und 238 Entoderm-Zellen sowie 105 und 552 Ektodermzellen gefunden, so lagen die Durchschnittswerte für die beiden Keimblätter und das Mesoderm während der Gastrulation am Tage 7,5 p.c. bei 770 (Entoderm), 6.600 (Mesoderm) und 8.740 (Ektoderm). Das bedeutet, daß vor allem die Ektoderm- und die Mesodermzellen bzw. deren Vorläufer, die zunächst im Verband des " primären Ektoderms " gelegenen " präsumptiven Mesodermzellen ", besonders stark proliferieren. Die errechneten Generationszeiten betrugen weniger als 5 Stunden für das Ektoderm und mehr als 5 Stunden für das Mesoderm. Die gegenüber dem Entoderm wesentlich stärkere Proliferation kam auch im höheren Mitoseindex des Ektoderms zum Ausdruck. Ein Vergleich der bei Maus und Ratte gefundenen Werte über die Proliferationsaktivität der einzelnen Keimblätter und deren Abkömmlinge mit den in Fig. 16 aufgeführten " kritischen Zeitabschnitten " für die Entstehung von Mißbildungen während der Embryogenese führt zu der Überlegung, daß möglicherweise die starke Proliferationsaktivität vor

allem des Mesoderms und (Neuro)-ektoderms und deren Abkömmlinge mit der Entstehung von Mißbildungen in einem ursächlichen Zusammenhang steht. Wie aus den Fig. 12 und 13 bzw. 14 und 15 hervorgeht, kommt es zu einer nennenswerten Abnahme der Silberkornzahl pro Zellkern nach Gabe von CdCl_2 erst ab einer Dosis von 2,50 mg des Schwermetallsalzes pro kg Körpergewicht. Dieser Befund weist darauf hin, daß die Störung der Proliferationsaktivität der embryonalen Keimlingszellen als alleinige Ursache für das spätere Auftreten von Mißbildungen nicht infrage kommt. Wahrscheinlich spielen Störungen der Interaktionen zwischen den entstehenden Gewebsformationen des Keimlings eine ebenso große, wenn nicht noch größere Rolle.

Es wird das weitere Ziel der Untersuchungen über die Wirkung von CdCl_2 auf die Embryo- und Fetogenese sein, mit Hilfe enzymhistochemischer Untersuchungen

- 1.) die durch die einwirkenden Noxen geschädigten Zelllinien bzw. Zellformationen zu lokalisieren
und
- 2.) eventuelle durch diesen Zellschaden bedingte Störungen der Interaktionen zwischen geschädigten und benachbarten Zelllinien bzw. Zellformationen zu erfassen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An den Trächtigkeitstagen 7 - 21 wurde Ratten eine einmalige i.p. Gabe CdCl_2 in verschiedener Dosierung verabfolgt, um festzustellen, in welchem Stadium der Embryo- bzw. Fetogenese Schädigungen auftreten. Die Untersuchungen gliedern sich in einen Langzeitversuch, einen Kurzzeitversuch und einen Markierungsversuch. Der Langzeitversuch umfaßt 24 Muttertiere, die eine einmalige Dosis von 2,50 mg CdCl_2/kg an den Trächtigkeitstagen 7 - 21 erhielten. Sie wurden am Tag 22 p.c. getötet und zusammen mit den Feten und Placenten makroskopisch untersucht. Der Kurzzeitversuch setzt sich aus 28 Muttertieren zusammen, die 2,50 bzw. 5,0 mg CdCl_2/kg an den Tagen 7 - 21 p.c. erhielten und 24 Std. später getötet wurden. Nach der Herstellung von histologischen Schnitten des Uterus und der darin gelegenen Embryonen erfolgte die Befundung. Der Markierungsversuch umfaßt sechs Muttertiere, die am Tag 10 p.c. eine einmalige i.p. Gabe CdCl_2 in den Konzentrationen 0,63 ; 1,25 ; 2,50 und 5,00 mg/kg erhielten, 6 Std. später mit ^3H - Thymidin markiert und nach Ablauf einer Stunde getötet wurden. Nach der Fertigstellung der Autoradiogramme erfolgte die Auswertung.

Beim Langzeitversuch traten deutliche Fehlbildungen nach i.p. Gabe an CdCl_2 an den Tagen 7 - 14 p.c. auf. Die Anomalien betrafen

a.) den knöchernen Schädel in Form von klaffenden Fontanellen und Dickenabnahme der Kalotte,

b.) das Skelett in Form von Rippenanomalien, Mißbildungen der Wirbelsäule und Veränderungen des Sternums,

c.) die Augen in Form von Mikrophthalmie und Anophthalmie.

Keine Fehlbildungen traten an den Tagen 15 - 21 p.c. auf ; jedoch war eine deutliche Zunahme des intrauterinen Frucht- todes vom 14. Trächtigkeitstag an feststellbar.

Beim Kurzzeitversuch zeigten sich nach Gabe von 5,0 mg CdCl_2/kg im Präsomitenstadium am Tag 9 p.c. unterschiedliche Schweregrade der Schädigung bei den einzelnen Embryonen, die von leichten Nekrosen im Bereich des Neuroektoderms und Mesoderms bis zu schweren Nekrosen im Bereich des Entoderms reichten. Im Somitenstadium am Tag 11 p.c. fanden sich zahlreiche nekrotische Zellen im Neuralrohr und zwar sowohl in der Rückenmarks- als auch in der Gehirnanlage einschließlich der Augenbläschen sowie im Bereich der Somiten.

Nach i.p. Gabe von 2,50 mg CdCl_2/kg am Tag 7 p.c. fanden sich Nekrosen im Bereich des Embryoblasten, in deren unmittel- barer Nachbarschaft jedoch noch Mitosen stattfanden. Die Schädigung nach Injektion am Tag 8 p.c. war gering. Nach Applikation von CdCl_2 am Tag 9 p.c. waren sowohl der Tro- phoblast als auch der Embryoblast und bei letzterem vor allem das Neuroektoderm und das Mesoderm geschädigt. Nach i.p. Gabe am Tag 10 p.c. fanden sich drei Früchte, von denen eine retadiert war und aus dem Trophoblasten mit seinen Riesenzellen, dem Entoderm und der daran an- schließenden Ekto- placentalhöhle sowie dem leicht ovalen, ungegliederten Embryoblasten bestand. Die beiden anderen Früchte waren zugrunde gegangen und die umgebende Decidua

war völlig nekrotisch.

Am Tag 11 p.c. fanden sich nur zugrunde gegangene Früchte mit ausgedehnten Nekrosebereichen in der umgebenden Decidua. Die Untersuchungen nach Gabe von CdCl_2 am Tag 12 p.c. ergaben Nekrosebereiche in der Rückenmarks- und Gehirnanlage sowie im zentralen Abschnitt der Somiten. Der am 10. Trächtigkeitstag durchgeführte Markierungsversuch ergab eine erstaunlich hohe Anzahl DNA synthetisierender Zellen in den Embryonen der Kontrollgruppe sowie in den Embryonen der Versuchsgruppe.

Beim ungegliederten Mesenchym nahm der Markierungsindex bis zur Konzentration von $1,25 \text{ mg CdCl}_2/\text{kg}$ nur ca. 12 % gegenüber der Kontrollgruppe ab. Erst ab einer Konzentration von $2,50 \text{ mg CdCl}_2/\text{kg}$ wurde ein steiler Abfall der Silberkornzahl deutlich. Das Neuroektoderm verhielt sich ähnlich. Allerdings kam es zunächst bei einer Konzentration von $1,25 \text{ mg CdCl}_2/\text{kg}$ zu einem leichten Anstieg des Markierungsindex von ca. 6 % gegenüber der Kontrolle, der dann ab einer Dosis von $2,5 \text{ mg CdCl}_2/\text{kg}$ signifikant abfiel.

L i t e r a t u r

- BERLIN, M., and S. ULLBERG : The fate of ^{109}Cd in the mouse. Arch.environm.Hlth, 7 (1963), 686 - 693.
- CHICQUOINE, A.D.: Effect of cadmium chloride on the pregnant albino mouse.
J.Reprod.Fertil., 10 (1965), 263 - 265.
- FERM, V.H.: The syneratogenic effect of lead and cadmium. Experientia (Basel), 25 (1969), 56 - 57.
- FERM, V.H.: The teratogenic effects of metals on mammalian embryos.
In : Advances in Teratology. Ed. by D.H.M. Woollam. Vol. 5 London : Logos Press 1972, 51 - 75.
- FERM, V.H., and S.J. CARPENTER : The relationship of cadmium an zinc in experimental mammalian teratogenesis. Lab.Invest., 18 (1968), 429 - 432.
- FERM, V.H., D.P. HANLON, and J. URBAN : The permeability of the hamster placenta to radioactive cadmium. J.Embryol.exp.Morph., 22 (1969), 107 - 113.
- ISHIZU, S., et al.: An experimental study on teratogenic effect of cadmium.
Industr.Hlth (Kawasaki), 11 (1973), 127 - 139.
- KENCY, J.E., and E.M. SUTHERLAND : Tryptophan content of the serum albumin of normal and of cadmium-poisoned monkeys.
Brit.J.industr.Med., 24 (1967), 326 - 329.

MAEKAWA, K., and Y. HOSOYAMA : Morphological and functional sex-differentiation in rats born to cadmium injected mothers, (japan.m.engl.Zusammenfassung).

Dobutsugaku Zasshi (Tokyo), 74 (1965), 24.

MILAIRE, J. : Handbuch der Histochemie Vol. 8, Part 3
Histochemical Aspects of Organogenesis in
Vertebrates. Part I

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1974).

MOORE, K. L. : Before we are born. Basic embryology and birth defects.

W.B. Saunders Company, Philadelphia, London,
Toronto (1974), 96.

PARIZEK, J. : The peculiar toxicity of cadmium during pregnancy an experimental " toxemia of pregnancy " induced by cadmium salts.

J.Reprod.Fertil., 9 (1965), 111 - 112.

ROSENBAUER, K.A. : Exogene Mißbildungen.

In : Entwicklung, Wachstum, Mißbildungen und Altern bei Mensch und Tier.

Hrsg. v. Karlheinz A. Rosenbauer.- Stuttgart :
Wiss.Verl.Ges. (1969), 99 - 141.

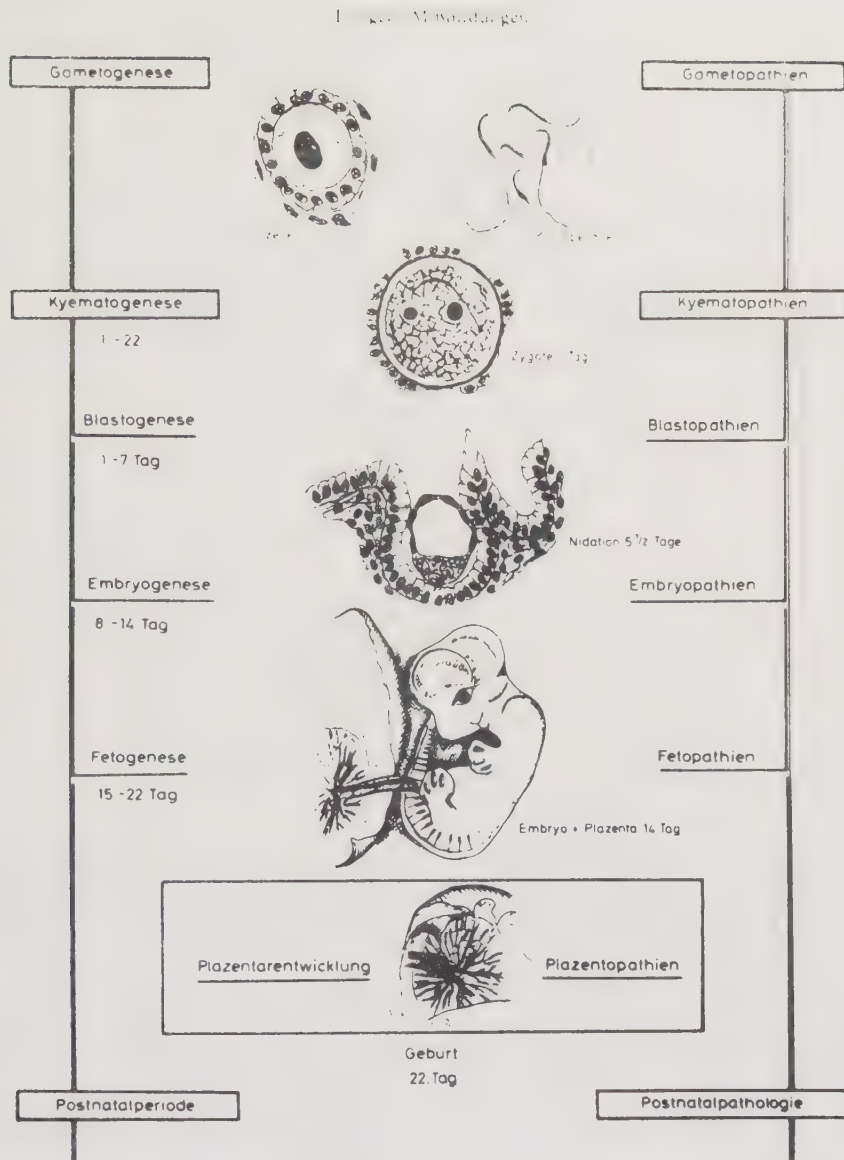


Fig. 1

Entwicklungsstadien der vorgeburtlichen Entwicklung bei der Ratte. Terminologie der normalen und pathologischen Entwicklung.

Aus ROSENBAUER : Exogene Mißbildungen.

In : Entwicklung, Wachstum, Mißbildungen und Altern bei Mensch und Tier (1969).

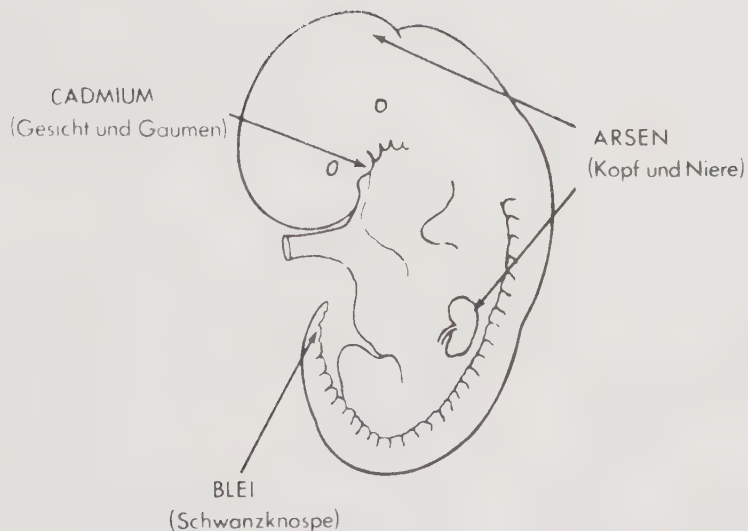


Fig. 2

Die Wirkung von Cadmium, Arsen und Blei auf die Pränatalentwicklung des Goldhamsters. Cadmium schädigt vor allem den Gesichtsschädel- und Gaumenbereich, Blei den Bereich der Schwanzknospe, Arsen vor allem den Bereich des Kopfes und des Urogenitalsystems. Im Gegensatz zum Goldhamster werden bei der Maus nach Cadmumeinwirkung so gut wie keine Veränderungen im Gesichtsschädel- und Gaumenbereich hervorgerufen. Schema modifiziert nach Ferm (1972).

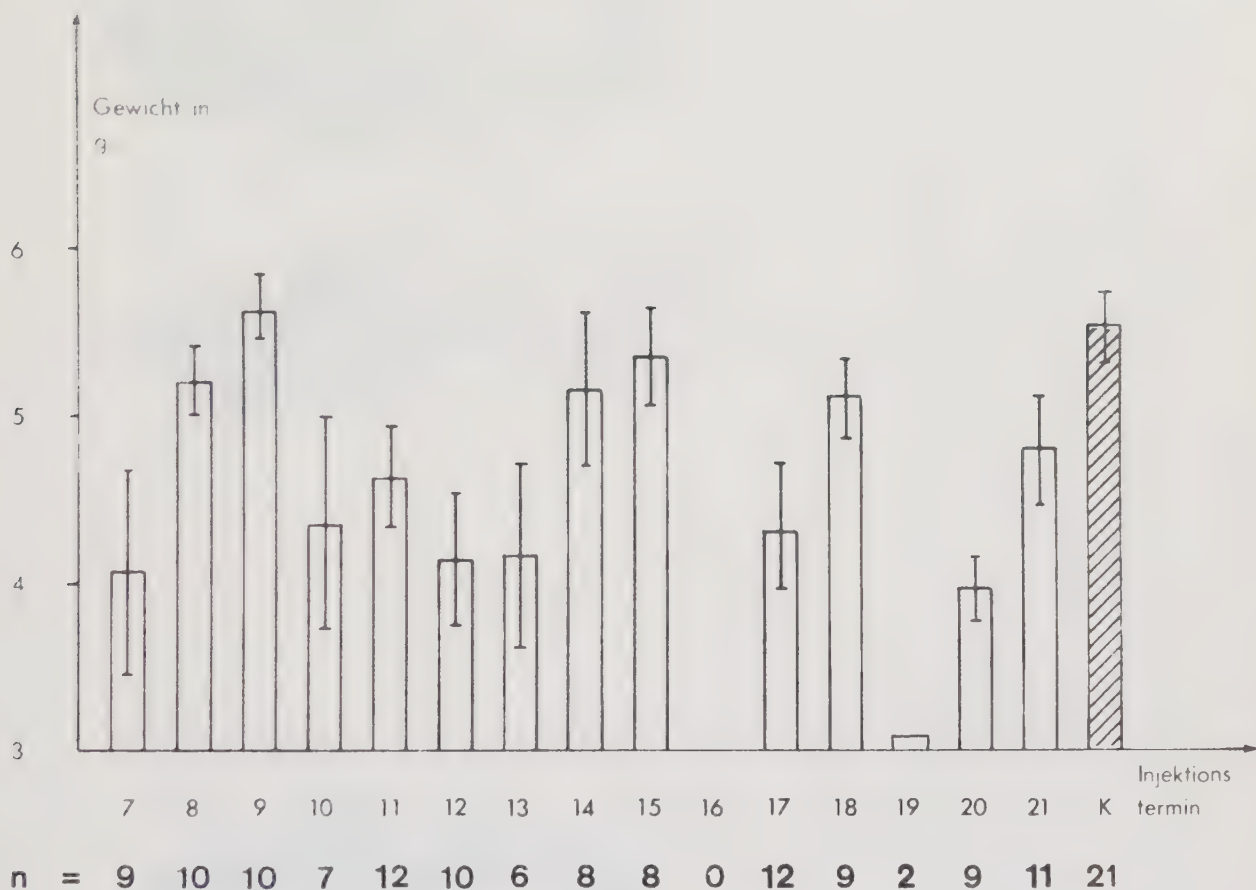


Fig. 3

Gewichte der Feten am 22. Trächtigkeitstag nach einmaliger Injektion der Muttertiere mit 2,5 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht an den Trächtigkeitstagen 7 - 21 (K = Kontrolle; n = Anzahl der gewogenen Feten



Fig. 4

Fig. 5

Mazerierte Feten (Alizarinfärbung) vom 22. Trächtigkeitstag (Ansicht von vorn Fig. 4 und Ansicht von hinten Fig. 5) 1. nach i.p. Injektion von 2,5 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht am 10. Trächtigkeitstag. 2. Kontrollfetus. Die Pfeile zeigen auf die Schädigungen der Wirbelkörper, der Rippen und des Sternums.

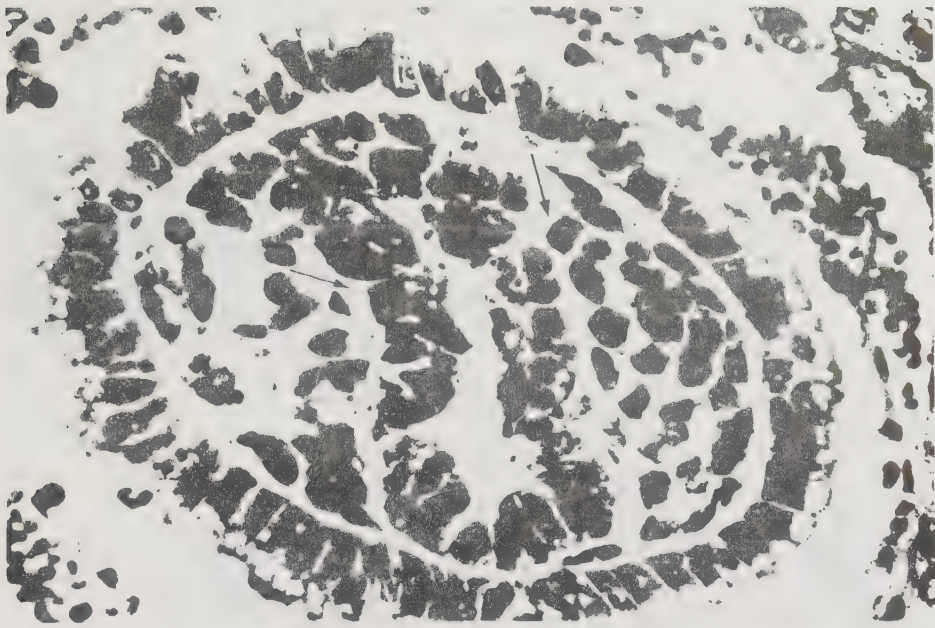


Fig. 6

Nekrosen im Bereich des Neuroektoderms und Mesoderms nach Injektion von 5,0 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht am 9. Trächtigkeitstag

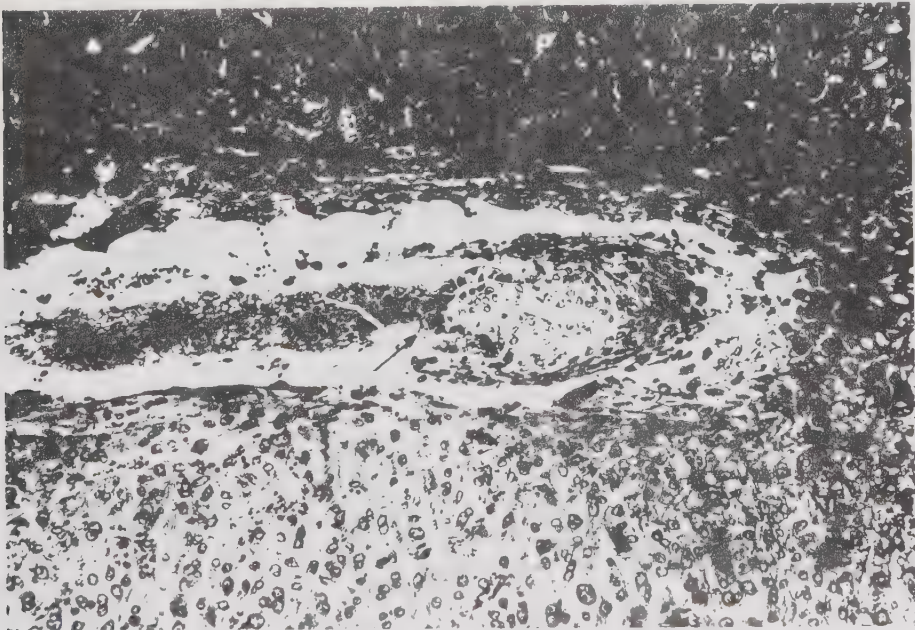


Fig. 7

Nekrosen im Bereich des Entoderms nach Injektion von 5,0 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht am 9. Trächtigkeitstag

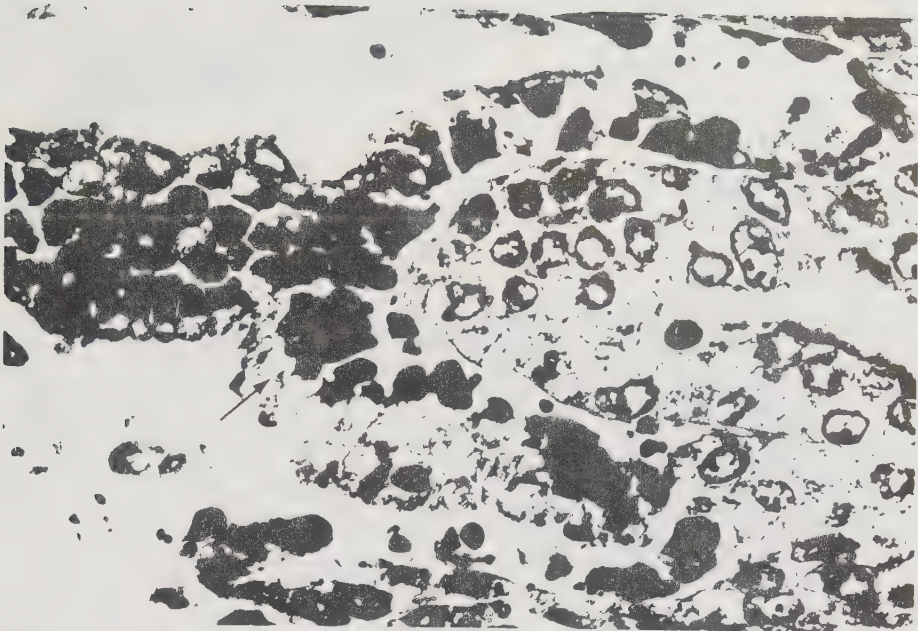


Fig. 8

Ausschnitt aus Fig. 7 : Nekrosen des Entoderms



Fig. 9

Nekrosen im Bereich der Rückenmarksanlage nach
Injektion von 5,0 mg CdCl_2 /Kg Körpergewicht am
11. Trächtigkeitstag

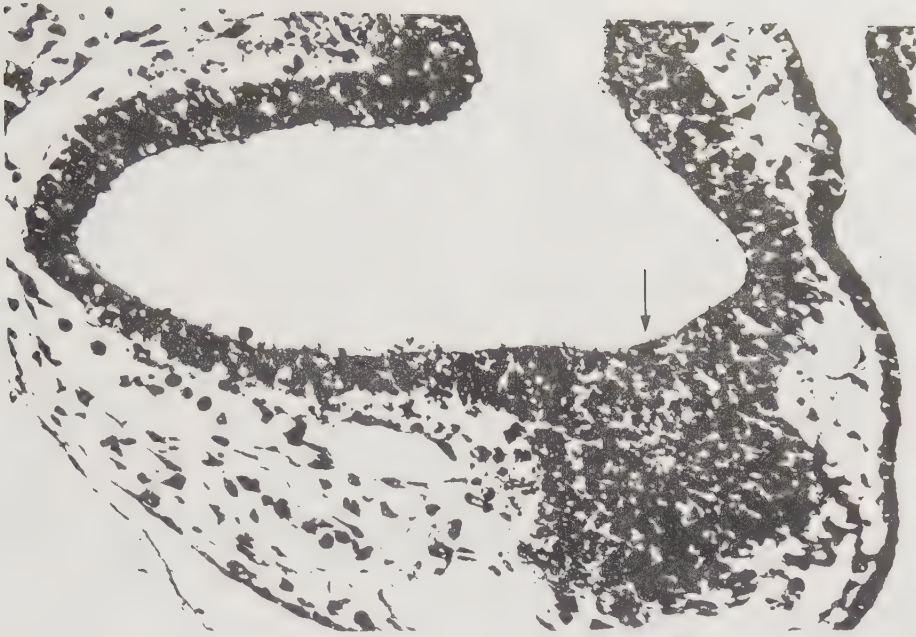


Fig. 10

Nekrosen im Bereich der Gehirnanlage mit den Augenbläschen nach Injektion von 5,0 mg CdCl_2/Kg Körpergewicht am 11. Trächtigkeitstag

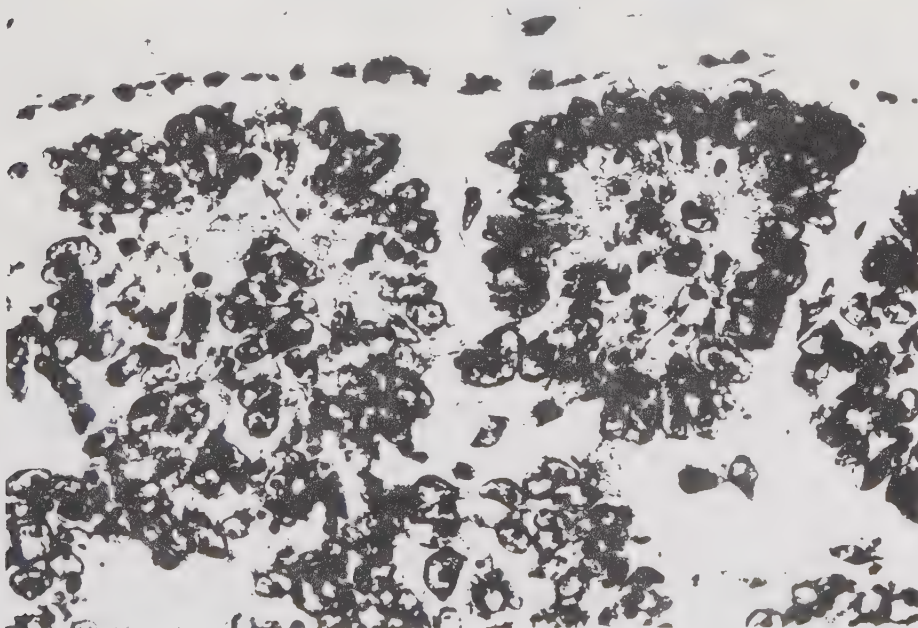


Fig. 11

Nekrosen im Bereich der Somiten nach Injektion von 5,0 mg CdCl_2/Kg Körpergewicht am 11. Trächtigkeitstag

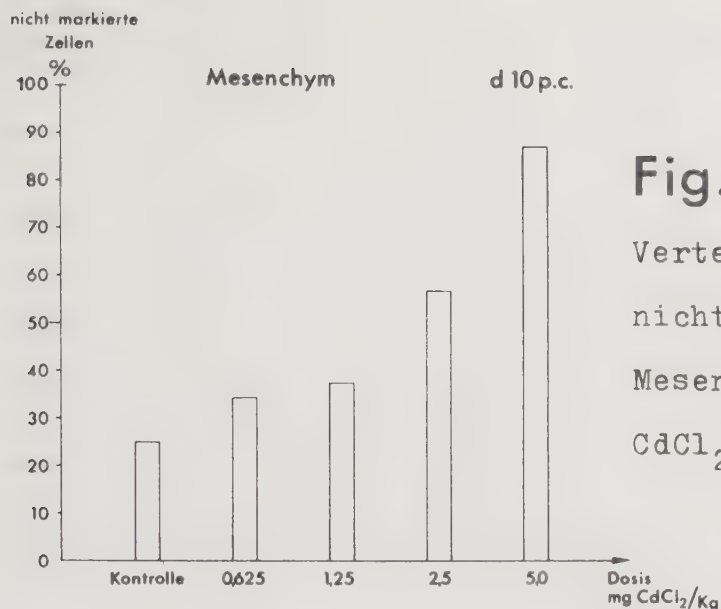


Fig. 12

Verteilung (in Prozent) der nicht markierten Zellkerne des Mesenchyms bei aufsteigender CdCl₂ - Dosierung

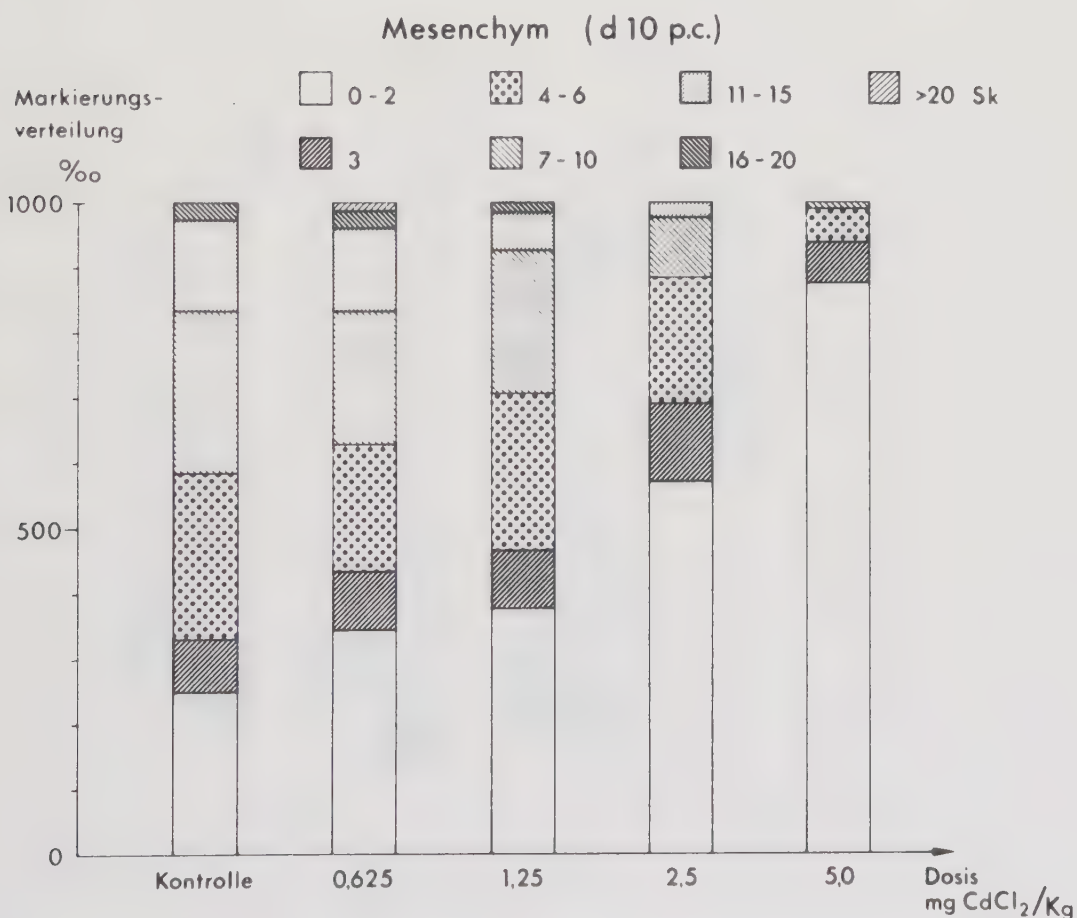


Fig. 13

Verteilung der Silberkornzahl über jeweils 1.000 ausgezählten Zellkernen des Mesenchyms bei aufsteigender CdCl₂ - Dosierung

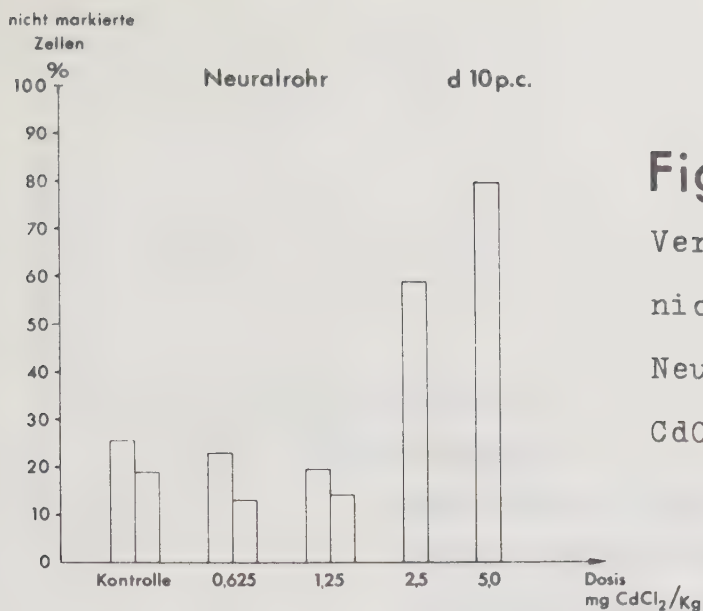


Fig. 14

Verteilung (in Prozent) der nicht markierten Zellkerne des Neuralrohres bei aufsteigender CdCl₂ - Dosierung

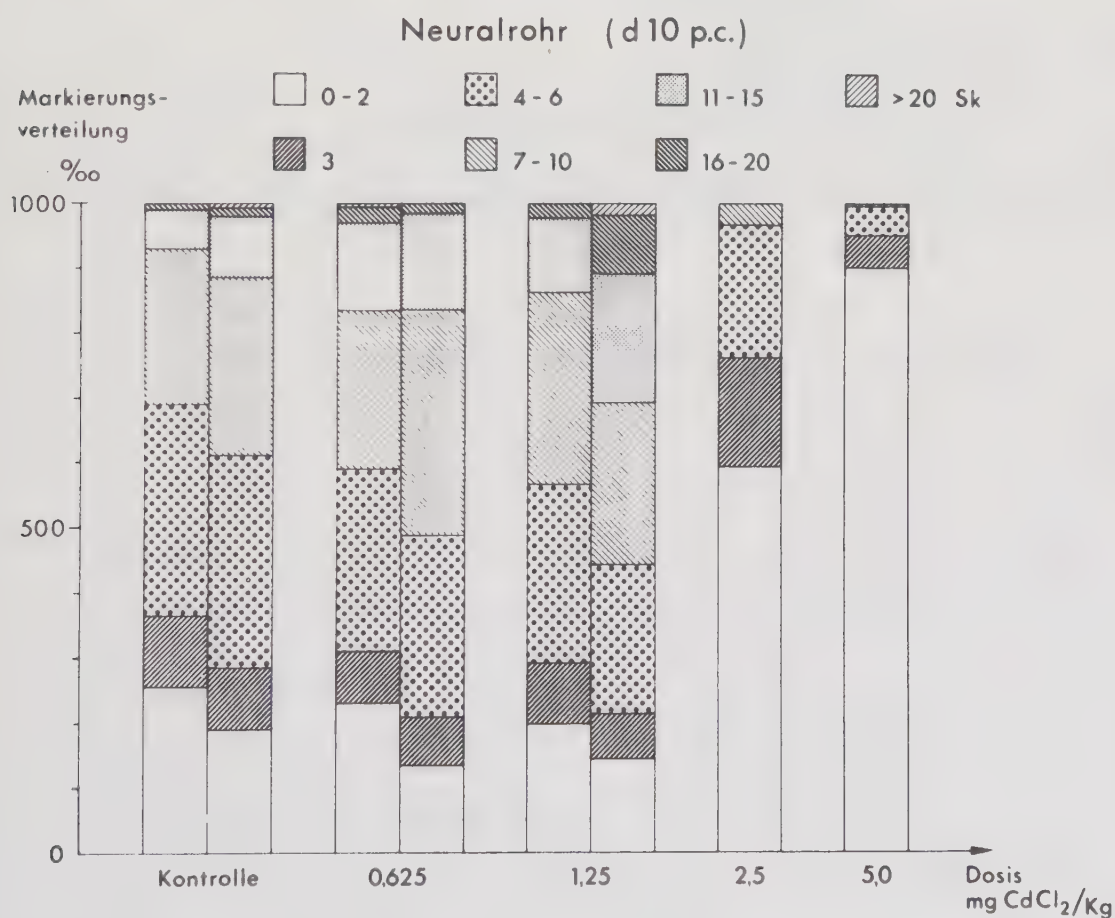


Fig. 15

Verteilung der Silberkornzahl über jeweils 1.000 ausgezählten Zellkernen des Neuralrohres bei aufsteigender CdCl₂ - Dosierung

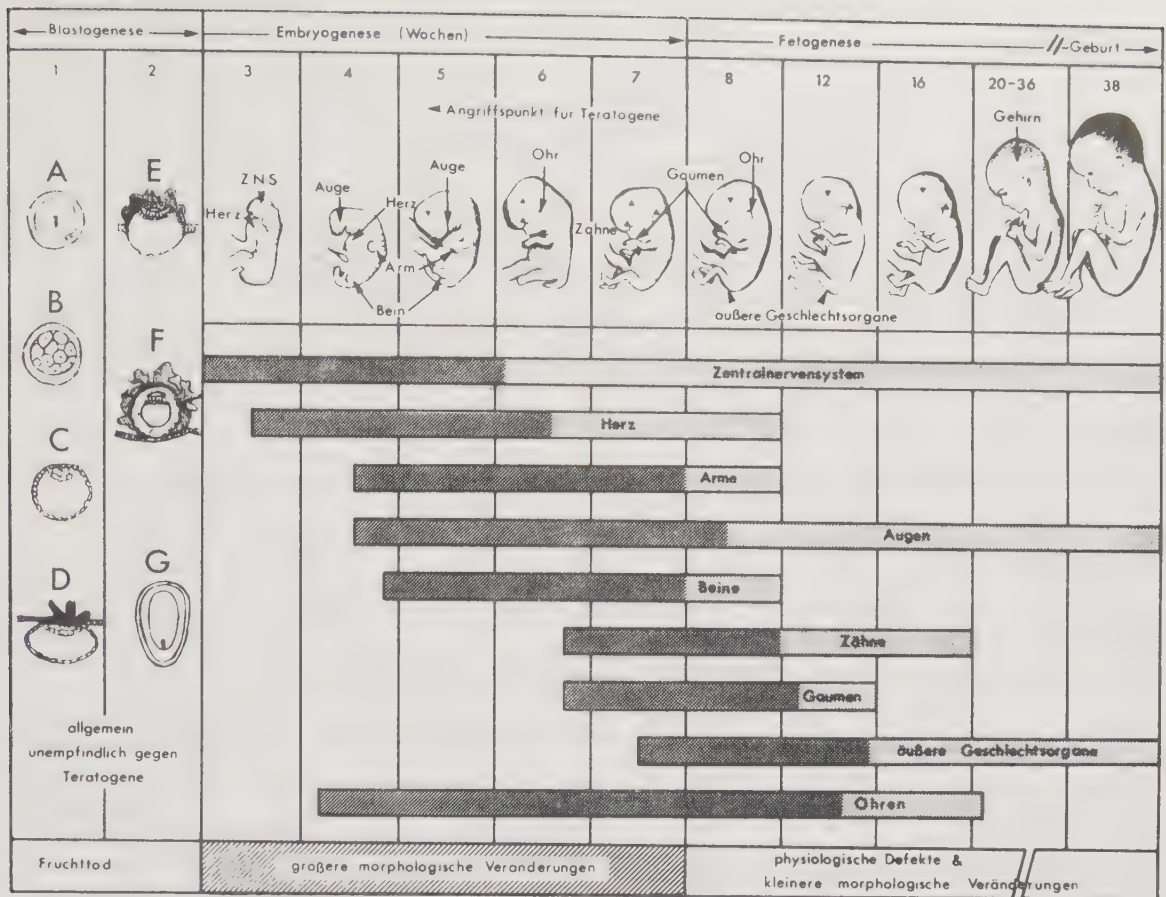


Fig. 16

Schema der Entwicklung des menschlichen Keimlings mit Blastogenese (Spalten 1 und 2), Embryogenese Spalten 3 bis 7) und Fetogenese (folgende Spalten) modifiziert nach Moore. Spalte 1 mit A : Zygote, B : Morula, C : Blastozyste mit Trophoblast und Embryoblast vor der Implantation und D : zu Beginn der Implantation.

Spalte 2 mit E : Keimling, bestehend aus Trophoblast und zweischichtiger Keimscheibe während der Implantation, F : nach Bildung der Amnionhöhle sowie des von der Heuserschen Membran umgebenen primären Dottersackes nach Abschluß der Implantation und G : nach beginnender Bildung des Primitivstreifen

Schädigungen des Keimlings während der Blastogenese werden

entweder ausgeglichen oder führen zum Tode der Frucht, Schädigungen während der Embryogenese und zu Beginn der Fetogenese führen zu Mißbildungen oder zum Tode des Keimlings. Mißbildungen des Zentralnervensystems, der Augen und des äußeren Genitale können auch noch während der mittleren und späten Fetogenese entstehen. Die querschnitteten Säulen geben die " kritischen Tage " bzw. Zeitabschnitte an, in denen die Ausbildung der einzelnen Organe und Extremitäten durch umweltbedingte und auch genetisch bedingte Schäden besonders leicht gestört werden kann, wobei der Bereich mit dunkelgrauer Tönung die Periode stärkerer Empfindlichkeit und der Bereich mit hellgrauer Tönung die Periode schwächerer Empfindlichkeit gegen umwelt- und anlagebedingte Schadfaktoren darstellen soll.

1	2	3		4		5		6		7		8		9	
Gruppe	Dosen von CdCl_2	Tote Feten		Lebende Feten		Exenze- phalie		offene Augen		Schädel- Mißbil- dungen		Wirbel- säulen- Mißbil- dungen		Rippen- Mißbil- dungen	
	mg kg	Anzahl	" "	Anzahl	" "	Anzahl	" "	Anzahl	" "	Anzahl	" "	Anzahl	" "	Anzahl	" "
A	5,0	26	17,5	122	82,5	70	57,13	35	28,69	70	57,13	17	13,9	49	40,1
B	2,5	28	12	203	88,0	39	19,02	25	12,19	40	19,50	16	7,8	38	18,5
C	0,63	28	11,9	206	89,3	2	0,87	1	0,48	2	0,97	2	0,97	1	0,48
D	0,33	25	9,9	227	88,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kontrolle	Salzlg.	22	9,7	204	91,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 1

Tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse von Ishizu et al. an 18 Tage alten Mäusefeten, die am 7. Trächtigkeitstag der Einwirkung von Cadmiumchlorid ausgesetzt waren. Die Versuchsgruppen A, B, C, D und die Kontrollgruppe setzen sich aus je 20 trächtigen Muttertieren zusammen (weiteres siehe Text). Spalte 1 gibt die Gruppen an, Spalte 2 die den Muttertieren verabfolgten Dosen, Spalte 3 die Anzahl der abgestorbenen Feten bzw. die Anzahl der feststellbaren rückgebildeten Placenten und Nidationsstellen (Einnistungsstelle der Keimlinge in der Uterusschleimhaut), Spalte 4 die Anzahl der lebenden Feten, Spalte 5 die Anzahl der lebenden Feten mit Exencephalie (Hirnprolaps bei Hirnschädeldefekten), Spalte 6 die Anzahl der lebenden Feten mit offenen Augenlidern, Spalte 7 die Anzahl der lebenden Feten mit Schädelmißbildungen, Spalte 8 die Anzahl der Feten mit Mißbildungen im Bereich der Wirbelsäule und Spalte 9 die Anzahl der Feten mit Rippenmißbildungen.

Zeitpunkt der i.p. Gabe 2,5 mg/kg	Wurf- größe	Dickenab- nahme der Kalotte	Klaffende Fontanellen	Skelettanomalien			Augenanomalien	
				der Rippen	der W.-Säule	des Sternums	Anoph- thalmie	Mikroph- thalmie
7 p.c.	9			4				
8 p.c.	10	10		9				
9 p.c.	10			2				
10 p.c.	8			7	3	4	3	3
11 p.c.	12	10	10	1				
12 p.c.	10	8	8	1		4	1	2
13 p.c.	6		4	3		5		
14 p.c.	8		7					
15 p.c.	8							
16 p.c.	5							
17 p.c.	11							
18 p.c.	9							
19 p.c.	9							
20 p.c.	14							
21 p.c.	11							

Tabelle 2

Schädigung der Feten nach einmaliger i.p. Injektion der Muttertiere an den Tagen 7 - 21 p.c. mit 2,50 mg CdCl₂/Kg Körpergewicht und Tötung am 22. Trächtigkeitstag.

Zeitpunkt der i.p. Gabe	Wurf- größe	Abgestorbene Früchte
7. p.c.	9	0
8. p.c.	10	0
9. p.c.	10	0
10. p.c.	8	1
11. p.c.	12	0
12. p.c.	10	0
13. p.c.	6	0
14. p.c.	10	10
14. p.c.	12	12
14. p.c.	8	0
15. p.c.	11	11
15. p.c.	8	0
16. p.c.	13	13
16. p.c.	5	5
17. p.c.	11	0
17. p.c.	6	5
18. p.c.	9	0
19. p.c.	9	9
19. p.c.	10	10
19. p.c.	12	11
19. p.c.	9	8
20. p.c.	9	0
21. p.c.	7	5
21. p.c.	11	2
Addition :	225	102

Tabelle 3

Absterberate pro Wurfgröße an den Tagen 7 - 21 post conceptionem nach einmaliger Injektion der Muttertiere mit 2,5 mg CdCl₂/Kg Körpergewicht

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Bankkaufmanns Bruno Walber und seiner Ehefrau Rosa Walber, geb. Barthel, wurde ich am 11. Januar 1947 in Düsseldorf geboren.

Zu Ostern 1954 wurde ich in die evangelische Volksschule in Düsseldorf an der Flurstraße eingeschult, die ich bis 1958 besuchte. Im gleichen Jahr wechselte ich über auf das Städtische Gymnasium Gerresheim (neusprachliches Gymnasium mit naturwissenschaftlichem Zweig), welches ich mit Abschluß der Untersekunda im März 1965 verließ.

Von April 1965 bis März 1969 erfolgte eine achtsemestrige Ausbildung zum Werbegraphiker an der Werkkunstschule Düsseldorf - Niederkassel.

Schon im Februar 1969 trat ich in das Abendgymnasium der Stadt Düsseldorf ein, wo ich bis zum Abschluß des 5. Semesters einer vollen Berufstätigkeit als Werbegraphiker in einer Düsseldorfer Werbeagentur nachging.

Am 23. Januar 1973 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Zum Sommersemester 1973 immatrikulierte ich mich an der Universität Düsseldorf zum Studium der Humanmedizin. Im August 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1976 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Im Frühjahr 1977 famulierte ich in einer werksärztlichen Einrichtung der Mannesmann Röhrenwerke AG in Düsseldorf.

Im August 1978 absolvierte ich den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Mein ganz besonderer Dank und persönliche Hochachtung gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Hilscher für die Überlassung des Themas, die vielen wertvollen Anregungen und für die freundliche Unterstützung bei den langwierigen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. med. H. - W. Schlipköter danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Versuchstiere. Stellvertretend für die MTAs der Abteilung danke ich Frau Grover herzlich für die zeitraubende Fertigstellung der histologischen und autoradiographischen Präparate.

